

15. 6. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 6 月 2 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 8 5 1 7 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 8 5 1 7 1]

出 願 人 壽 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

REC'D 29 JUL 2004

WIPO

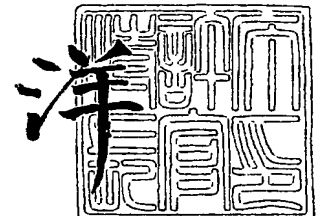
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 1 5 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 P150073
【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿
【国際特許分類】 A61K 31/395

【発明者】

【住所又は居所】 長野県埴科郡坂城町大字坂城 1 1 1 3 番地

【氏名】 富山 泰

【発明者】

【住所又は居所】 長野県更埴市八幡 2 6 7 1 - 1 0

【氏名】 横田 昌幸

【発明者】

【住所又は居所】 長野県上田市大字保野 1 0 5 4 - 7

【氏名】 小坂井 一宏

【特許出願人】

【識別番号】 592086318

【氏名又は名称】 壽製薬株式会社

【代表者】 富山 剛

【代理人】

【識別番号】 100089406

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 宏

【選任した代理人】

【識別番号】 100096563

【弁理士】

【氏名又は名称】 樋口 榮四郎

【選任した代理人】

【識別番号】 100110168

【弁理士】

【氏名又は名称】 宮本 晴視

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 024040

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

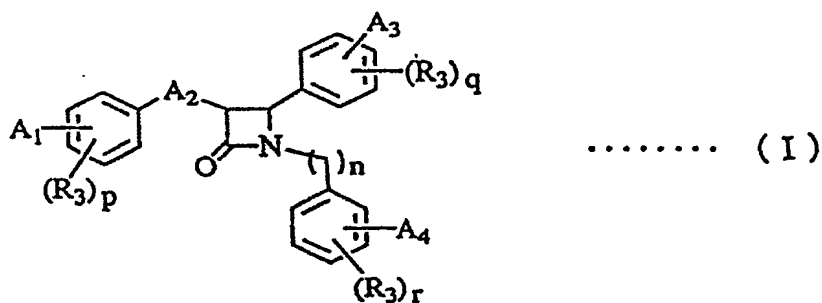
【書類名】 明細書

【発明の名称】 血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤

【特許請求の範囲】

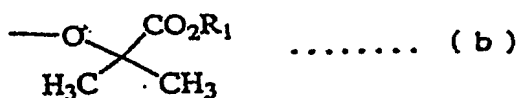
【請求項 1】 下記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合わせてなる血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤。

【化 1】



〔式中、 A_1 、 A_3 及び A_4 は、水素原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、次式：

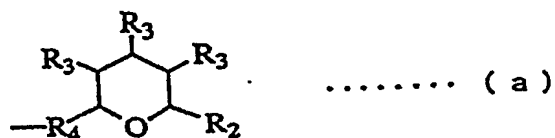
【化 2】



(式中、 R_1 は水素原子又は $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である。)

で表される基、又は次式：

【化 3】



〔式中、 R_2 は $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OC(O)-R_1$ 基又は $-CO_2-R_1$ 基、 R_3 は $-OH$ 基又は $-OC(O)-R_1$ 基、 R_4 は $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (但し、 k

と 1 は 0 又は 1 以上の整数であり、 $k+1$ は 10 以下の整数である。また R_5 は結合を表し、単結合 (—)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-$ (但し、 m は 0、1 又は 2 の整数)、カルボニル基又は $-\text{CH}(\text{OH})-$ である。)]

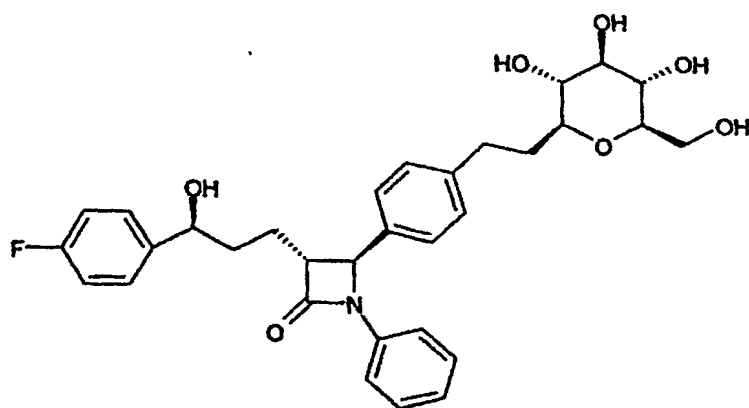
で表される基である。 A_1 、 A_3 及び A_4 のいずれか 1 つ以上は必ず上記 (a) 式で表される基であり、 A_2 は、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルケニル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のヒドロキシアルキル鎖又は $C_1 \sim C_5$ のカルボニルアルキル鎖である。 n 、 p 、 q 及び r は 0、1 又は 2 の整数を表す。]

【請求項 2】前記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブレート系コレステロール低下剤とを配合してなる請求項 1 記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤。

【請求項 3】前記一般式 I で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を収納した容器と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブレート系コレステロール低下剤を収納した容器とを単一包装してキットの形態にした請求項 1 記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤。

【請求項 4】前記一般式 I で表される化合物が、次式：

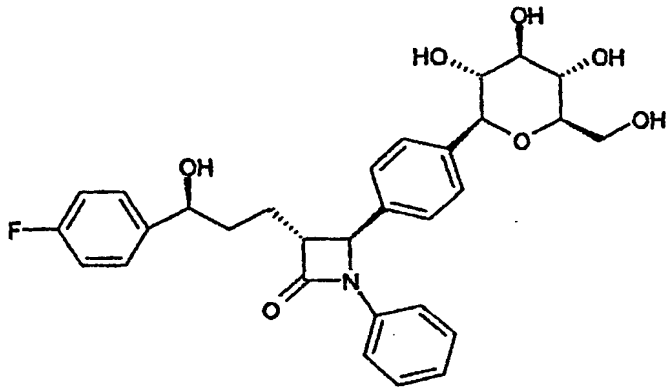
【化 4】



の化合物である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤。

【請求項 5】前記一般式 I で表される化合物が、次式：

【化5】



の化合物である請求項1～3のいずれかに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤。

【請求項6】 コレステロール生合成阻害剤が、HGM CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、及びスクアレンエポキシダーゼ阻害剤からなる群より選ばれた少なくとも1種であることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤。

【請求項7】 フィブラート系コレステロール低下剤が、クロフィブラート、ベザフィブラート、シンフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、AHL-157からなる群より選ばれた少なくとも1種であることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤。

【請求項8】 前記一般式Iで表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを同時に又は逐次的に投与すること特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤の投与方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、血清コレステロールの低下或はアテローム性硬化症の予防又は治療

として有用な薬剤組成物に関し、更に詳しくは、C-配糖体を分子内に有する β -ラクタムコレステロール吸収阻害剤とコレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合せた薬剤組成物に関する。

【0002】

【従来技術】

従来から、血清コレステロールの低下及びアテローム性硬化症の予防又は治療に、コレステロール生合成阻害剤やフィブラート系コレステロール低下剤が広く用いられ、また β -ラクタムコレステロール吸収阻害剤とコレステロール生合成阻害剤とを併用することも提案されている（特許文献1）。本出願人は、先にC-配糖体を分子内に有する β -ラクタム化合物が優れた血清コレステロールの低下作用を有し、血清コレステロール低下剤に有用であることを発表した（特許文献2）。

【0003】

【特許文献1】

特表平8-505141号公報

【特許文献2】

国際公開第02/066464号パンフレット

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、更に優れた血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤を提供することを目的とする。

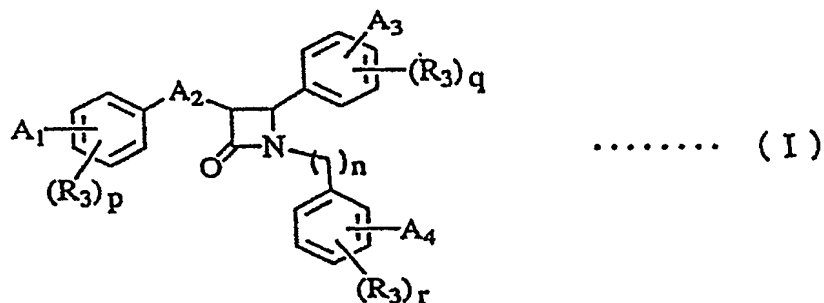
【0005】

【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、次の一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合わせてなる血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤である。

【0006】

【化6】

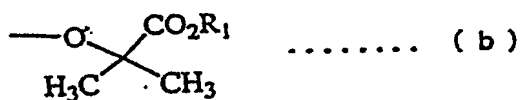


【0007】

〔式中、 A_1 、 A_3 及び A_4 は、水素原子、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、次式：

【0008】

【化7】

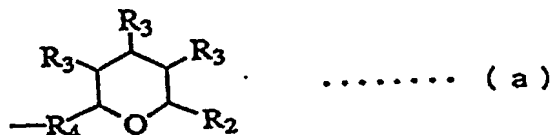


【0009】

(式中、 R_1 は水素原子又は $C_1 \sim C_5$ のアルキル基である。)で表される基、又は次式：

【0010】

【化8】



【0011】

〔式中、 R_2 は $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OC(O)-R_1$ 基又は $-CO_2-R_1$ 基、 R_3 は $-OH$ 基又は $-OC(O)-R_1$ 基、 R_4 は $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (但し、 k と l は0又は1以上の整数であり、 $k+l$ は10以下の整数である。また R_5 は結合を表し、単結合(—)、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)_m-$ (但し、 m は0、1又は2の整数)、カルボニル基又は $-CH(OH)-$ で

ある。) } で表される基であり、 A_1 、 A_3 及び A_4 のいずれか1つ以上は必ず上記(a)式で表される基である。 A_2 は、 $C_1 \sim C_5$ のアルキル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ鎖、 $C_1 \sim C_5$ のアルケニル鎖、 $C_1 \sim C_5$ のヒドロキシアルキル鎖又は $C_1 \sim C_5$ のカルボニルアルキル鎖である。 n 、 p 、 q 及び r は0、1又は2の整数を表す]

【0012】

また、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブレート系コレステロール低下剤とを配合してなる血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤である。また、本発明は、前記一般式Iで表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を収納した容器と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブレート系コレステロール低下剤を収納した容器とを単一包装してキットの形態にした血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤である。また、前記一般式Iで表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブレート系コレステロール低下剤とは同時投与しても又は逐次的に投与してもよい。

【0013】

【発明の実施の態様】

本発明は、前記一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブレート系コレステロール低下剤とを組合せてなる薬剤である。この組み合わせでなる薬剤とは、具体的には、①一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩とコレステロール生合成阻害剤とを併用した薬剤、②一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩とフィブレート系コレステロール低下剤とを併用した薬剤、③一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩とコレステロール生合成阻害剤とフィブレート系コレステロール低下剤とを併用した薬剤を意味する。この併用とは併用して投与することを意味し、その際は同時投与でも、逐次投与であってもよい。

【0014】

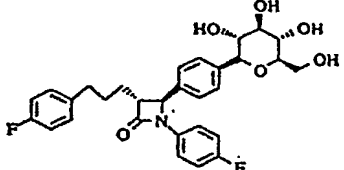
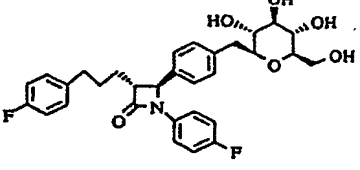
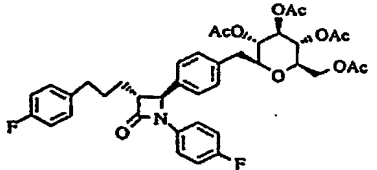
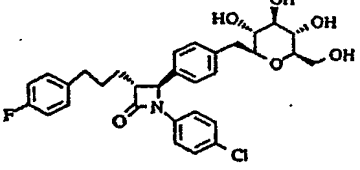
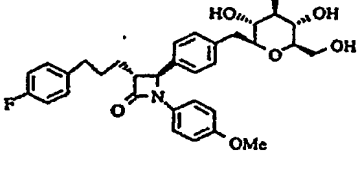
本発明で用いる前記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容する塩は、血清コレステロール低下作用を有する。この化合物は特許文献 2 に発表されている。この血清コレステロール低下作用を発揮する C-配糖体を分子内に有する β -ラクタム化合物は、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブレート系コレステロール低下剤とを組合せて用いることにより、血清コレステロール低下効果或はアテローム性硬化症の予防又は治療効果について、相乗効果を発揮する。

【0015】

本発明で用いる前記一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容する塩は、例えば、表 1～表 12 に示す化合物である。

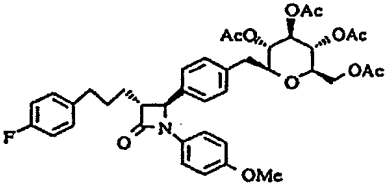
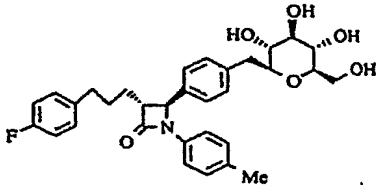
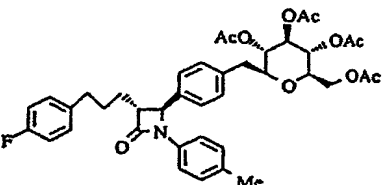
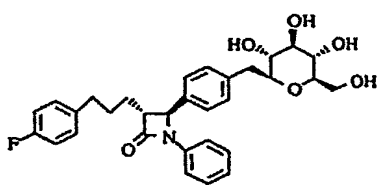
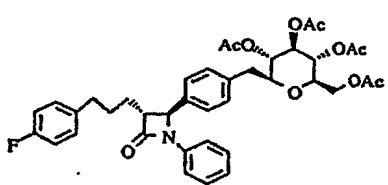
【0016】

【表 1】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
1		89-90	-40.4 (C=0.5, MeOH)
2		110-112	-33.2 (C=0.5, MeOH)
3		56-58	
4		76-78	
5		73-75	

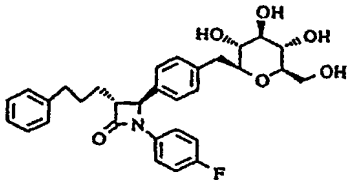
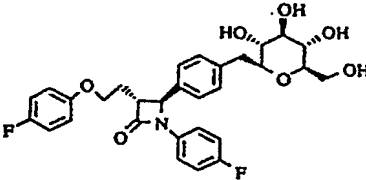
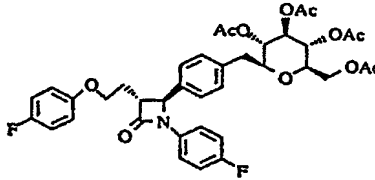
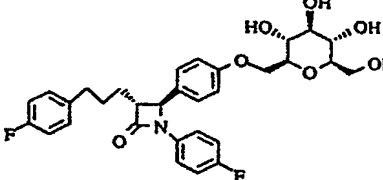
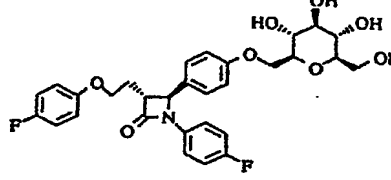
【0017】

【表 2】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
6		60-62	
7		80-82	-46.7 (C=0.3, MeOH)
8		56-58	
9		84-86	-40.4 (C=0.5, MeOH)
10		60-61	

【0018】

【表 3】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
11		74-75	
12		65-67	-40.4 (C=0.5, CHCl ₃)
13		64-66	
14		61-62	
15		64-65	

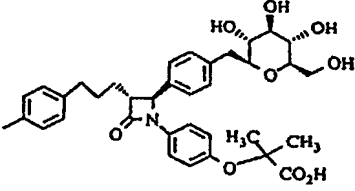
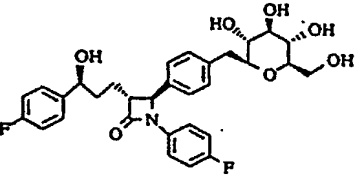
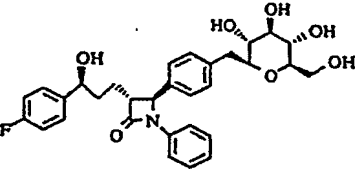
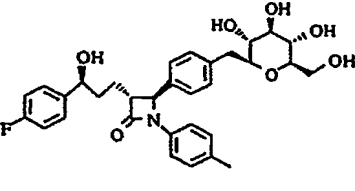
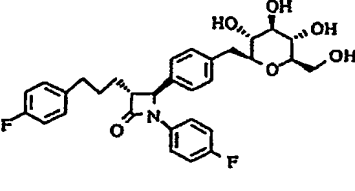
【0019】

【表 4】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
16		73-75	
17		105-106	
18		73-74	
19		170-172	
20		76-78	

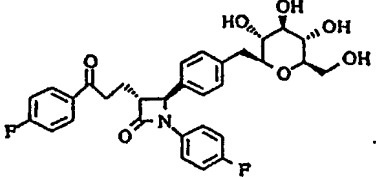
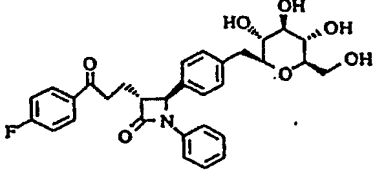
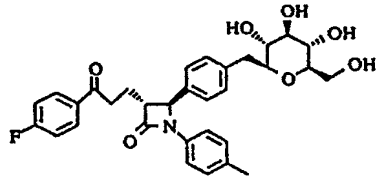
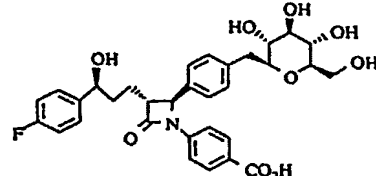
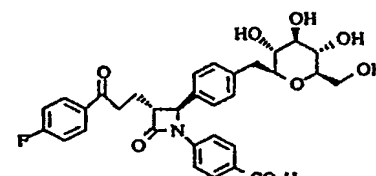
【0020】

【表 5】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
21		161-162	
22		115-117	-71.3 (C=0.3, MeOH)
23		104-106	-110 (C=0.5, MeOH)
24		102-104	-58.0 (C=0.3, MeOH)
25		67-69	-62.8 (C=0.5, MeOH)

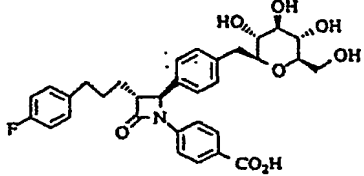
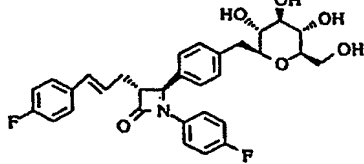
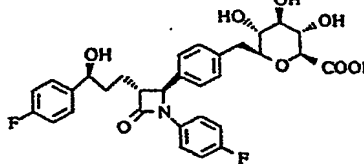
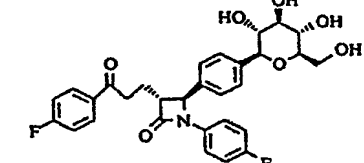
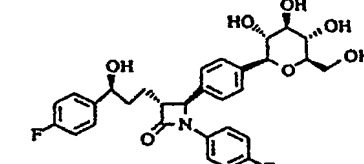
【0021】

【表 6】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
26		78-80	-67.2 (C=0.5, MeOH)
27		104-106	-26.0 (C=0.5, MeOH)
28		86-88	-35.7 (C=0.6, MeOH)
29		148-150	-122.0 (C=0.3, MeOH)
30		102-104	-52.0 (C=0.3, MeOH)

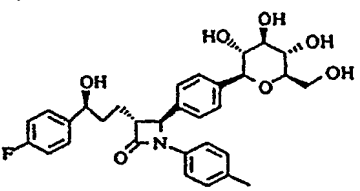
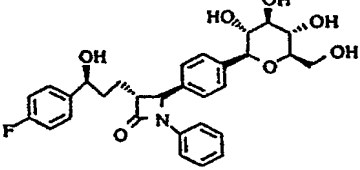
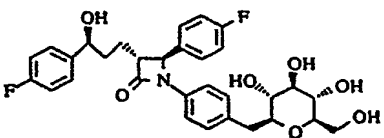
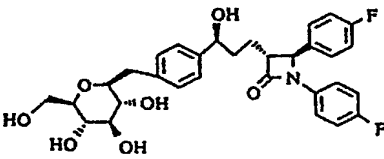
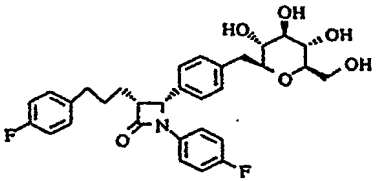
【 0 0 2 2 】

【表 7】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ / (C, Solv.)
31		97-99	
32		liq	-39.3 (C=0.8, MeOH)
33		82-84	-47.6 (C=0.5, MeOH)
34		83-85	
35		81-83	

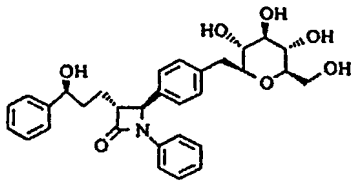
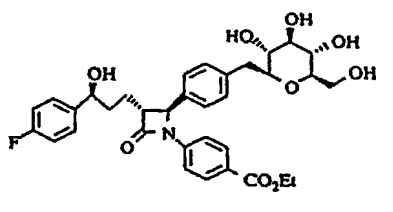
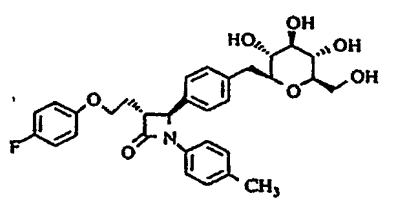
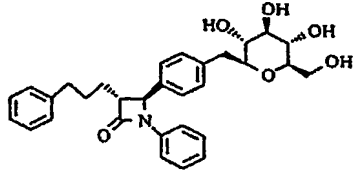
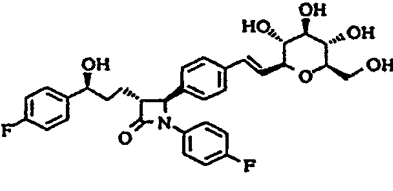
【0023】

【表 8】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
36		79-81	
37		80-82	
38		200-201	-69.3 (C=0.3, MeOH)
39		126-128	-42.66 (C=0.3, MeOH)
40		78-80	

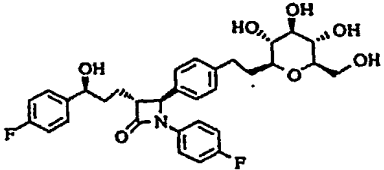
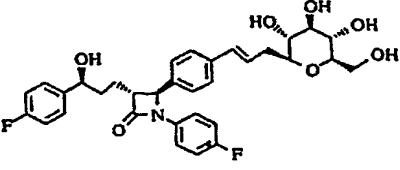
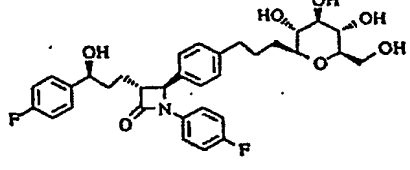
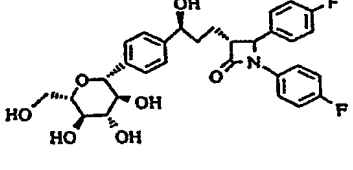
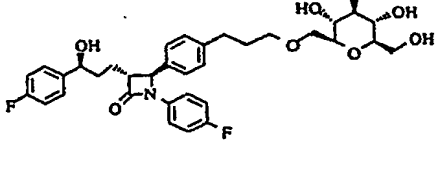
【0024】

【表 9】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
41		110-112	-67.2 (C=0.5, MeOH)
42		56-58	-92.0 (C=0.3, MeOH)
43		96-98	-40.4 (C=0.5, CHCl ₃)
44		84-86	-41.3 (C=0.3, MeOH)
45		84-86	-64.0 (C=0.25, MeOH)

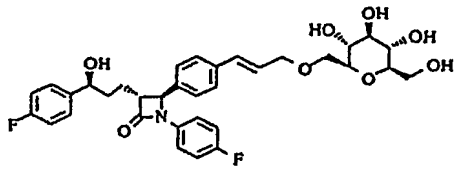
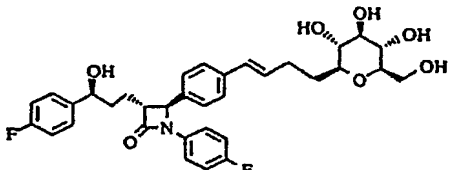
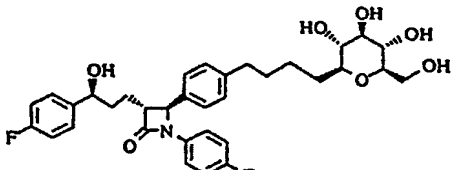
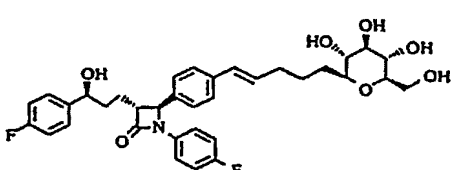
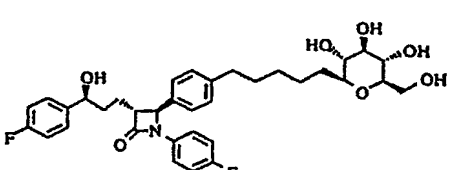
【0025】

【表 10】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
46		153-155	-54.66 (C=0.25, MeOH)
47		72-74	-33.6 (C=1.0, MeOH)
48		81-83	-21.8 (C=1.0, MeOH)
49		111-113	-20.0 (C=0.35, MeOH)
50		61-63	-48.6 (C=0.14, MeOH)

【0026】

【表11】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
51		65-67	-42.8 (C=0.25, MeOH)
52		79-81	-33.2 (C=1.0, MeOH)
53		81-83	-29.4 (C=0.5, MeOH)
54		69-71	-38.6 (C=0.35, MeOH)
55		66-68	-42.9 (C=0.35, MeOH)

【0027】

【表 12】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
56		82-84	-49.2 (C=1.0, MeOH)
57		116-118	-76.0 (C=0.3, MeOH)
58		110-112	-40.3 (C=0.7, MeOH)

【0028】

また、本発明で用いるコレステロール生合成阻害剤は、HGM CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、及びスクアレンエポキシダーゼ阻害剤からなる群より選ばれた少なくとも1種である。HGM CoAレダクターゼ阻害剤は、例えばプラバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、シムバスタチン、イタバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、カルバスタチン (TF802) などである。またスクアレン合成阻害剤は、例えばスクアレスタチン1などである。またスクアレンエポキシダーゼ阻害剤は、例えばNB-598 [(E)-N-エチル-N-(6,6-ジメチル-2-ヘプチン-4-イニル)-3-[3,3'-ビチオフェン-5-イルメトキシ]ベンゼン-メタナミン塩酸塩] などである。本発明ではこれらの中から選ばれた1種又は2種以上を用いる。

【0029】

また、本発明で用いるフィブラート系コレステロール低下剤は、クロフィブラ

ート、ベザフィブラート、シンフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブ
ロジル、AHL-157からなる群より選ばれた少なくとも1種である。

【0030】

本発明の薬剤は、経口又は非経口の形態で投与される。そして、一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤との併用は種々の態様で行える。例えば、一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩とコレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを所定の割合で配合し、更に所望に応じ適宜の添加剤や賦形剤を配合した配合剤（例えば、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁液、坐剤、軟膏剤、吸入剤など）の形態にしてもよい。ここで、添加剤、賦形剤としては、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、充填剤、緩衝剤、乳化剤、保存剤、酸化防止剤、着色剤、コーティング剤、懸濁化剤などが挙げられる。

【0031】

また、一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩を収納した容器と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤を収納した容器とを単一包装してキットの形態にしてもよい。また、一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とは、同時投与しても又は逐次的に投与してもよい。

【0032】

本発明の薬剤の1日の投与量は、投与される化合物の効力、患者の体重、年齢、症状などで決定される。また、経口又は非経口の形態にもよるが、通常、1日1回～5回に分割して投与される。一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩は、0.1～100 mg/kg（哺乳動物体重）/日の量を分割投与される。コレステロール生合成阻害剤は、1 mg～3 g/kg（哺乳動物体重）/日の量を分割投与されるが、そのうちのHGM CoAについては5～100 mg/kg（哺乳動物体重）/日の量を分割投与される。フィブラート系コレステロール低下剤は、1～1000 mg/kg（哺乳動物体重）/日の量を

分割投与される。

【0033】

【実施例】

この実施例の薬理実験では、一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩として、前記表中の化合物番号 56 の化合物 (以下、化合物 56 という)、及び化合物番号 37 の化合物 (以下、化合物 37 という) を用いた。

薬理実験 1

コレステロール負荷ラットにおける、化合物 56 とアトルバスタチン又はフェノフィブラートとの組み合わせによる血中コレステロール低下作用の薬理実験。

体重 300～500 g の雄の Sprague Dawley ラット (日本エスエルシー株式会社産) に、MF-2 飼料 (日本クレア社製) を実験開始まで与えた。実験開始時から飼料を、MF-2 飼料に 1 % のコレステロールと 0.5 % のコール酸を添加した飼料に変更し、同時にポリエチレングリコール 400 に溶解した化合物 56 を 0.3 mg/kg、アトルバスタチンを 1 mg/kg 又はフェノフィブラートを 10 mg/kg を 1 回 7 日間経口投与した。最終投与の 20 時間後に、エーテル系麻酔下で腹部大動脈より採血を行い、血清を分離後、コレステロール値をコレステロール E テストワコー (和光純薬) で測定した。更に化合物 56 を 0.3 mg/kg とアトルバスタチン 1 mg/kg 又はフェノフィブラート 10 mg/kg との併用効果についても同様に評価した。その結果を表 13 に示した。実験番号 1～3 は化合物 56 の単独、実験番号 4 はアトルバスタチン単独、実験番号 5 はフェノフィブラート単独の場合であり、実験番号 5 及び実験番号 6 は本発明の併用例である。血清コレステロール値の各低下率は対照群に対する値として示した。

【0034】

【表 13】

実験 番号	投与群	投与量 (mg/kg/日)	例数	血清コレステロール 低下率(%)
1	化合物 56	0.03	6	1.9
2	化合物 56	0.3	6	6.9
3	化合物 56	1	6	33.5
4	アトルバスタチン	1	6	6.2
5	フェノフィブラート	10	6	10.7
6	化合物 56 アトルバスタチン	0.3 1	6	20.2
7	化合物 56 フェノフィブラート	0.3 10	6	41.3

【0035】

表 13 によれば、化合物 56 の 0.3 mg/kg/日とアトルバスタチンの 1 mg/kg/日とを併用投与した場合（実験番号 6）、及び化合物 56 の 0.3 mg/kg/日とフェノフィブラートの 10 mg/kg/日とを併用投与した場合（実験番号 7）の血清コレステロール値の各低下率は、それぞれを単独投与した場合（実験番号 2、4、5）の血清コレステロール値の低下率のそれぞれの和以上の低下率を示し、相剰効果を発揮することが分かる。

薬理実験 2

化合物 56 に代えて化合物 37 を用いた以外は、薬理実験 1 と全く同じ試験を行った。その結果を表 14 に示した。血清コレステロール値の各低下率は対照群に対する値として示した。

【0036】

【表 14】

実験 番号	投与群	投与量 (mg/kg/日)	例数	血清コレステロール 低下率(%)
11	化合物 37	0.03	6	5.6
12	化合物 37	0.3	6	18.0
13	化合物 37	1	6	31.0
14	アトルバスタチン	1	6	6.2
15	フェノフィブラート	10	6	10.7
16	化合物 37 アトルバスタチン	0.3 1	6	31.5
17	化合物 37 フェノフィブラート	0.3 10	6	39.5

【0037】

表 14 によれば、化合物 37 の 0.3 mg/kg/日とアトルバスタチンの 1 mg/kg/日とを併用投与した場合（実験番号 16）、及び化合物 37 の 0.3 mg/kg/日とフェノフィブラートの 10 mg/kg/日とを併用投与した場合（実験番号 17）の血清コレステロール値の各低下率は、それぞれを単独投与した場合（実験番号 12、14、15）の血清コレステロール値の低下率のそれぞれの和以上の低下率を示し、相乗効果を発揮することが分かる。

【0038】

【発明の効果】

本発明の、一般式（I）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組み合わせる薬剤は、各薬剤が相乗的な作用効果を発揮し、優れた血清コレステロール低下効果或はアテローム性硬化症の予防又は治療効果を示す。そのため、血清コレステロール低下若しくはアテローム性硬化症の予防又は治療のために有用である。

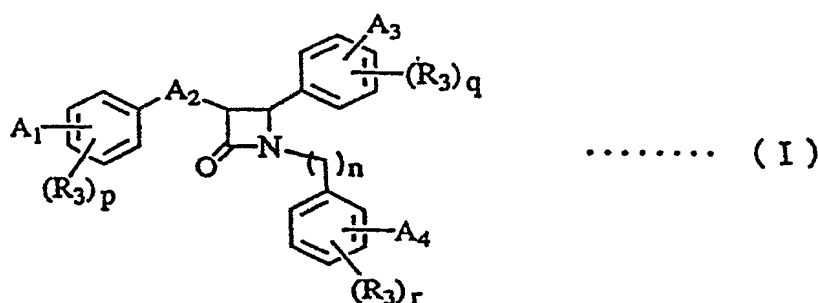
【書類名】要約書

【要約】

【課題】優れた血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤を提供する。

【解決手段】 下記一般式（Ⅰ）で表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩と、コレステロール生合成阻害剤及び／又はフィブラート系コレステロール低下剤とを組合わせてなる血清コレステロール低下剤或はアテローム性硬化症の予防又は治療剤である。

【化1】



[式中、 A_1 、 A_3 及び A_4 は、水素原子、ハロゲン、 $C_1\sim C_5$ のアルキル基、 $C_1\sim C_5$ のアルコキシ基、 $-COOR_1$ 、(b)式(式中、 R_1 は水素原子又は $C_1\sim C_5$ のアルキル基)で表される基、又は(a)式[式中、 R_2 は $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2OC(O)-R_1$ 基又は $-CO_2-R_1$ 基、 R_3 は $-OH$ 基又は $-OC(O)-R_1$ 基、 R_4 は $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_l-$ (但し、 k と l は0又は1以上の整数であり、 $k+l$ は10以下の整数、また R_5 は結合を表し、単結合($-$)、 $-CH=CH-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S(O)_m-$ (但し、 m は0、1又は2の整数)、カルボニル基又は $-CH(OH)-$]で表される基、 A_1 、 A_3 及び A_4 のいずれか1つ以上は必ず上記(a)式で表される基であり、 A_2 は、 $C_1\sim C_5$ のアルキル鎖、 $C_1\sim C_5$ のアルコキシ鎖、 $C_1\sim C_5$ のアルケニル鎖、 $C_1\sim C_5$ のヒドロキシアルキル鎖又は $C_1\sim C_5$ のカルボニルアルキル鎖である。 n 、 p 、 q 及び r は0、1又は2の整数を表す。]

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-185171
受付番号	50301079071
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 6月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 6月27日
-------	-------------



特願 2003-185171

出願人履歴情報

識別番号 [592086318]

1. 変更年月日 1992年 5月 8日

[変更理由] 住所変更

住 所 長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地

氏 名 壽製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.